

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

МЕДВЕДЕВА Л.М.¹, КОРОЛЬКОВА Н.К.¹, ПРИСТУПА В.В.¹, КАТУЛЬСКАЯ Т.В.², МЕДВЕДЕВА Л.З.¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 132-136.

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS, THE PECULIARITIES OF CLINICAL PICTURE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

MEDVEDEVA L.M.¹, KOROLKOVA N.K.¹, PRISTUPA V.V.¹, KATULSKAYA T.V.², MEDVEDEVA L.Z.¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):132-136.

Резюме.

Гранулематоз с полиангиитом – первичный системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибров, характеризующийся развитием очагов гранулематозного воспаления. Симптомы патологии настолько многогранны, что имитируют большое количество заболеваний, а это, в свою очередь, значительно затрудняет диагностику и раннее выявление гранулематоза с полиангиитом.

В представленном клиническом случае женщине 1985 г.р. диагноз генерализованной формы гранулематоза с полиангиитом был выставлен на фоне атипично протекающей двусторонней долевой пневмонии и предвзявшей ее гнойной ангины. В ходе диагностики подозревался саркоидоз, компьютерная томография не дала однозначного ответа, а после биопсии легких диагноз саркоидоза не подтвердился, в это же время диагностирован краевой кератоконъюнктивит обоих глаз. В течение следующего года на фоне системной терапии состояние пациентки стабилизировалось. В мае 2015 года впервые появился односторонний экзофтальм справа, на компьютерной томографии выявлены гранулемы правой орбиты. Системное лечение и парабульбарное введение кортикостероидов приводили к периодической репозиции глазного яблока в орбиту. В 2016 году перенесла гнойный правосторонний дакриoadенит. Ухудшение состояния органа зрения произошло в сентябре 2017 года на фоне периодической системной терапии метпрезоном. После включения в схему лечения ритуксимаба удалось стабилизировать общее состояние и зрительные функции.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, васкулит, антинеитрофильные цитоплазматические антитела, односторонний экзофтальм, кератит, язва роговицы, дакриoadенит.

Abstract.

Granulomatosis with polyangiitis is primary systemic necrotizing vasculitis of small and medium vessels, characterized by the development of granulomatous inflammation foci. Symptoms of this pathology are so multifaceted that they simulate a large number of diseases, and this, in its turn, greatly complicates the diagnosis process and early detection of granulomatosis with polyangiitis.

In the presented clinical case, a woman (33 years old) with concomitant atypical bilateral lobar pneumonia and purulent angina was given the diagnosis of the generalized form of granulomatosis with polyangiitis. During the course of work-up, sarcoidosis was suspected, but CT scan did not confirm this diagnosis, and thereafter biopsy of the lungs concluded the absence of sarcoidosis, at the same time, marginal keratoconjunctivitis of both eyes was revealed. With systemic therapy, the patient's condition was stabilized during the next year. In May 2015, unilateral exophthalmos appeared on the right eye for the first time, and CT showed granulomas in the right orbit. Systemic treatment and parabulbar

injection of corticosteroids led to periodical reposition of the eyeball back into the orbit. In 2016 she suffered from a right-sided purulent dacryoadenitis. She received periodically systemic treatment with metprednolone, but the condition of the eye worsened in September 2017. After the addition of rituximab to the treatment regimen, her general condition and visual functions were stabilized.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, unilateral exophthalmos, keratitis, corneal ulcer, dacryoadenitis.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, – первичный системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибров, характеризующийся развитием очагов гранулематозного воспаления [1]. ГПА – один из самых тяжело протекающих и прогностически неблагоприятных васкулитов. Заболеваемость составляет 4,9-11,3 на 1 000 000 населения в год, мужчины и женщины болеют одинаково часто, пик заболеваемости приходится на 50-75 лет [1].

Впервые клиническая картина заболевания была описана доктором Клингером в 1931 г., а в 1939 г. Фридрих Вегенер охарактеризовал ГПА как системное заболевание, проявляющееся образованием гранул [2, 3]. Этиология изучена недостаточно, часто наблюдается связь с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, в частности со стафилококковой и стрептококковой инфекцией [3, 4]. Ведущую роль в патогенезе играют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), реагирующие с ферментами цитоплазмы нейтрофилов, которые обнаруживаются в крови больных ГПА. ANCA связываются с сосудистой стенкой и формируют иммунные комплексы *in situ* или непосредственно взаимодействуют с нейтрофилами, которые затем повреждают клетки эндотелия [3, 4]. Симптомы патологии настолько многогранны, что имитируют большое количество заболеваний, а это, в свою очередь, значительно затрудняет диагностику и раннее выявление ГПА даже в настоящее время, несмотря на широкий выбор современных лабораторных и инструментальных методов обследования.

Различают следующие клинические формы ГПА:

- 1) локальная – поражаются ЛОР-органы и/или орган зрения, а также возможны повышение температуры, мышечные боли, боли в суставах;
- 2) ограниченная – вовлекаются ЛОР-органы и легкие;
- 3) генерализованная – поражаются ЛОР-органы, легкие и почки.

Изменения органа зрения при ГПА отмечаются в 29-60% случаев, в 8% случаев заболевание приводит к необратимой потере зрительных функций [5]. Поражение глаза и его придаточного аппарата может быть началом заболевания (8-30%), а также долгое время оставаться единственной областью проявления, а может присоединяться впоследствии, утяжеляя течение заболевания [2]. Наиболее часто встречаются патологические изменения в орбите, реже вовлекаются склера, конъюнктивы, роговица и слезные органы, а также могут быть нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва.

Лечение пациентов с ГПА всегда проводится ревматологом совместно с другими специалистами в зависимости от локализации поражения. Схемы иммуносупрессивной терапии различные и зависят от тяжести и локализации процесса, а также от степени активности заболевания. Для лечения применяются циклофосфамид и большие дозы глюкокортикостероидов, эффективна пульс-терапия [3]. Также используются азатиоприн и метотрексат. В настоящее время подтверждена эффективность ритуксимаба при ГПА рецидивирующего течения и неэффективности стандартной терапии, а также в качестве препарата первого ряда в особых клинических ситуациях [1]. Ритуксимаб – препарат на основе моноклональных антител, который вводится по определенной схеме (1 раз в 2 недели 1000 мг в/в капельно, двукратно, повторный курс проводится через 6-12 месяцев).

Представляем Вашему вниманию клинический случай, который демонстрирует многогранность клинических проявлений и разнообразие офтальмологических изменений при ГПА.

Пациентка М., 1985 г.р., поступила в отделение микрохирургии глаза Витебской областной клинической больницы («ВОКБ») 16.10.2017 г. с жалобами на слепоту, покраснение, выраженные боли в правом глазном яблоке и за ним распирающего характера, снижение зрения левого глаза. Объективно: экзофтальмометрия OD (правый глаз) 26 мм, OS (левый глаз) 21 мм; Vis (острота

зрения) OD=0, экзофтальм, птоз, полная офтальмоплегия, глазная щель полностью не смыкается, смешанная сосудистая инъекция, в нижнем сегменте роговицы определяется инфильтрат серо-белого цвета, роговица в этой зоне отечная, поверхность неровная, имеется поверхностная васкуляризация, хрусталик мутный, рефлекс тусклый, детали глазного дна не офтальмоскопируются. Vis OS=0,03 (не корректирует), спокойный, роговица прозрачная, в хрусталике заднекапсулярное помутнение, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, артерии сетчатки сужены, вены сетчатки извиты.

Из анамнеза известно: в декабре 2013г. перенесла гнойную ангину, при рентгенографии органов грудной клетки была выявлена двухсторонняя долевая пневмония, которая не сопровождалась повышением температуры тела и кашлем, была госпитализирована в больницу скорой медицинской помощи г. Витебска. После проведенной компьютерной томографии, с подозрением на саркоидоз, переведена в торакальное отделение «ВОКБ», где 24 января 2014 г. произведена биопсия легких, диагноз саркоидоза не подтвердился (рис. 1).

Консультирована офтальмологом, диагностирован краевой кератоконъюнктивит обоих глаз, назначено лечение. Выписана из стационара. Через неделю изменился цвет стула, снизился аппетит, началось кровохарканье, появилась от-

ечность, повысилась температура тела до 38,6°C. Пациентка в тяжелом состоянии была доставлена в реанимационное отделение «ВОКБ», где 12 февраля 2014 г. впервые выставлен диагноз: «Гранулематоз с полиангиитом, генерализованная форма». После проведенного системного лечения была достигнута ремиссия. В мае 2015 г. впервые появился правосторонний экзофтальм, а в июле 2015 г. пациентка перенесла двухсторонний гайморит. При проведении магнитно-резонансной томографии были обнаружены гранулемы правой орбиты, на фоне системной терапии отмечалась периодическая репозиция глазного яблока в орбиту (рис. 2).

В 2016 г. лечилась в офтальмологическом стационаре УЗ «ВОКБ» по поводу гнойного правостороннего дакриоаденита. В июне и сентябре 2016 г. неоднократно госпитализировалась в ревматологическое отделение УЗ «ВОКБ». При осмотре офтальмологом Vis OD=0,4 с коррекцией 0,6; Vis OS=0,5 с коррекцией 0,7. Экзофтальмометрия: OD – 24 мм, OS – 18 мм. На КТ орбит обнаружен отек ретробульбарной клетчатки справа. После ретробульбарного введения дипроспана экзофтальм справа уменьшился с 24 мм до 21,5 мм.

В сентябре 2017 г. усилились головные боли, боли в глазу, пациентка отмечала постепенное снижение зрения правого, а затем левого глаза, наблюдалась амбулаторно. 16 октября 2017 г. при поступлении в стационар был вы-

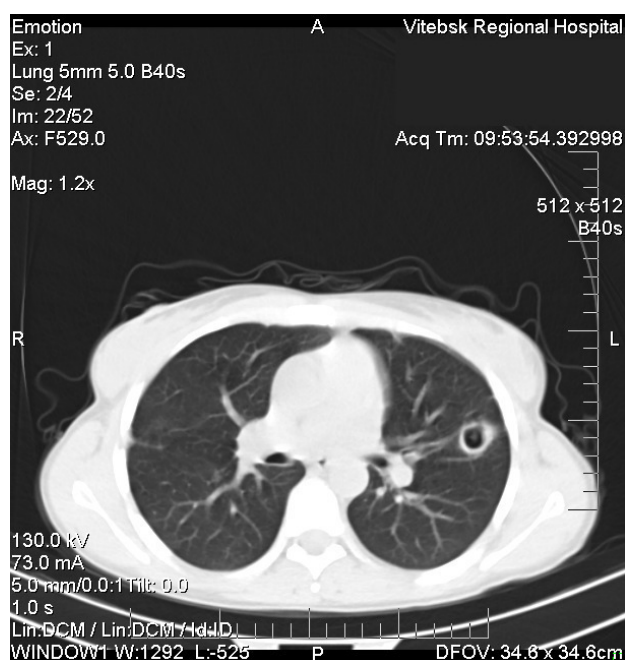


Рисунок 1 – Гранулематозные изменения в легких.

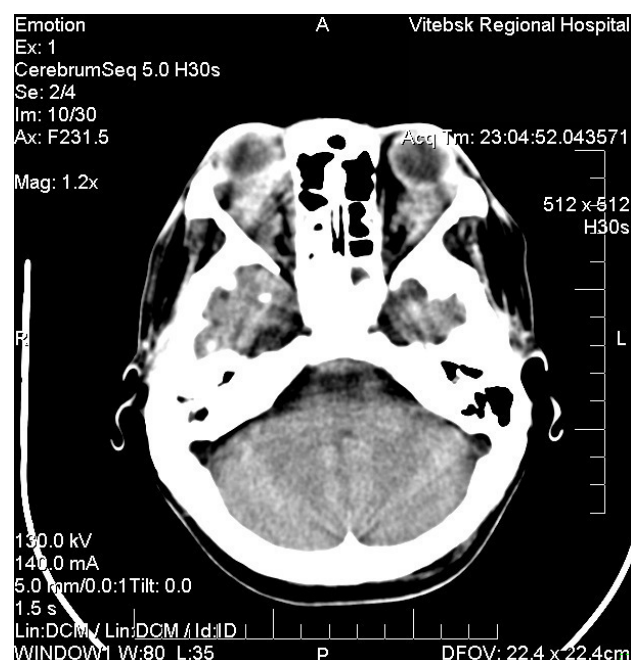


Рисунок 2 – Гранулематозные изменения в орбитах.

ставлен диагноз: «Краевая язва роговицы, неполная осложненная катаракта, полная атрофия зрительного нерва, экзофтальм правого глаза. Задняя ишемическая оптиконейропатия, частичная осложненная заднекапсулярная катаракта левого глаза». 17 октября произведена блефарография справа, назначено местное противовоспалительное и трофическое лечение. Дальнейшая терапия основного заболевания проводилась в ревматологическом отделении (пульс-терапия метпрезоном). 3 ноября сняты швы с кожи век правого глаза. Vis OD=0, веки спокойные, легкая инъекция сосудов конъюнктивы в нижнем своде, роговица эпителизирована, сформировалось помутнение умеренной интенсивности в нижнем сегменте. Отмечено улучшение зрения левого глаза, Vis OS=0,3, продолжала лечение в отделении ревматологии. 10 ноября: Vis OD=0, спокоен, экзофтальм уменьшился с 26 мм до 23 мм, облаковидное помутнение роговицы. Vis OS=0,5. Выписана на амбулаторное лечение. 27 ноября пациентка консультирована офтальмологом: предъявляла жалобы на снижение зрения, туман, периодическое чувство «увеличения» левого глаза в размерах. Vis OS=0,1. Правый глаз не беспокоит. Госпитализирована в ревматологическое отделение, назначена пульс-терапия метпрезоном и, учитывая прогрессирование офтальмологической симптоматики, потерю зрения правого глаза, к схеме лечения добавлен ритуксимаб. 06 декабря после первой инъекции ритуксимаба пациентка отметила улучшение общего состояния и зрения левого глаза, Vis OS=0,6. После второй инъекции – без отрицательной динамики, осмотрена офтальмологом в январе, феврале, марте 2018 г. Продолжаем наблюдение...

Заключение

Проблемы диагностики различных клинических форм ГПА до сих пор остаются актуальными в современной клинической практике. Многим больным этот диагноз выставляют по-смертно, а при жизни симптомы заболевания бывают приняты за совсем иные болезни. Узким специалистам (ЛОР-врачам, офтальмологам, дерматологам, кардиологам, неврологам) следует проявлять настороженность на предмет системных заболеваний, так как ранняя диагностика определяет прогноз для жизни пациента.

Назначение ритуксимаба на фоне недостаточной эффективности стандартной терапии позволяет добиться положительного клинического эффекта и улучшения зрительных функций.

У пациентов с односторонним экзофтальмом с отеком и гиперемией век, некротизирующим склеритом, краевой язвой роговицы, гнойным дакриoadенитом следует исключать диагноз гранулематоза с полиангиитом.

Литература

1. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) / Я. О. Груша [и др.] // Терапевт. архив. – 2015. – Т. 87, № 12. – С. 111–116.
2. Головач, И. Ю. Биография доктора Фридриха Вегенера, описавшего гранулематозный системный васкулит. Что нам известно о его нацистском прошлом? / И. Ю. Головач // Украин. ревматол. журн. – 2013. – № 2. – С. 104–107.
3. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis / A. Greco [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2016 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 151–159.
4. Бекетова, Т. В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения / Т. В. Бекетова // Науч.-практ. ревматология. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 19–28.
5. Изменения течения заболевания и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения / П. И. Новиков [и др.] // Клин. фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 32–37.

Поступила 04.07.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Grusha YaO, Ismailova DS, Novikov PI, Abramova YuV. Ophthalmological manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Terapevt Arkhiv*. 2015;87(12):111-6. (In Russ.)
2. Golovach IYu. Biography of Dr. Friedrich Wegener, who described granulomatous systemic vasculitis. What do we know about his Nazi past? *Chto nam izvestno o*

ego natsistskom proshlom? *Ukrain Revmatol Zhurn*. 2013;(2):104-7. (In Russ.)

3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, Zambetti G, de Vincentiis M. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Jun;29(2):151-9. doi: 10.1177/0394632015617063
4. Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, pathogenetically associated with anti-neutrophil

- cytoplasmic antibodies: clinical features. Nauch-Prakt Revmatologiya. 2012;50(6):19-28. (In Russ.)
5. Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI, Semenkova EN, Mukhin NA. Changes in the course of the disease and

prognosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener): results of 40-year follow-up. Klin Farmakologiya Terapiya. 2014;23(1):32-7. (In Russ.)

Submitted 04.07.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Медведева Л.М. – ассистент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Королькова Н.К. – к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Приступа В.В. – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Катульская Т.В. – врач-офтальмолог, заведующая отделением микрохирургии глаза, Витебская областная клиническая больница;
Медведева Л.З. – старший преподаватель кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Medvedeva L.M. – lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Korolkova N.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, acting head of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Pristupa V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Katul'skaya T.V. – ophthalmologist, head of the department of eye microsurgery, Vitebsk Regional Clinical Hospital;
Medvedeva L.Z. – senior lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра офтальмологии. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Медведева Л.М.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Ophthalmology. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Lyudmila M. Medvedeva.